

«УТВЕРЖДАЮ»

Ректор ФГБОУ ВО РНИМУ

им. Н.И. Пирогова Минздрава России

академик РАН, д. б. н., профессор

С. А. Лукьянов

«07» XI 2018 г.

ОТЗЫВ

Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации на диссертацию Черновой Виктории Федоровны на тему: «Клинико-морфологические и молекулярные критерии ВПЧ - ассоциированных заболеваний шейки матки у женщин различного возраста», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология.

Актуальность темы исследования

Рак шейки матки (РШМ) занимает одну из лидирующих позиций в структуре онкологической заболеваемости и смертности у женщин репродуктивного возраста. Этиологическим и патогенетическим фактором РШМ является вирус папилломы человека (ВПЧ), индуцирующая роль которого доказана экспериментально. Многочисленные исследования свидетельствуют о значительной распространенности ВПЧ высокого онкогенного риска среди женщин моложе 30 лет. Персистенция ВПЧ в течение 2 лет и более резко повышают риск развития плоскоклеточных интраэпителиальных поражений (SIL) и рака шейки матки. По данным ряда авторов через 3 года после инфицирования ВПЧ плоскоклеточное интраэпителиальное поражение высокой степени (HSIL) развивается у

каждой четвертой женщины (27%). Неуклонный рост заболеваемости среди женщин молодого возраста, а также заметное увеличение числа больных с распространенными стадиями заболевания диктуют необходимость создания новых и совершенствования уже существующих методов диагностики предраковых заболеваний шейки матки. В настоящее время ни один из имеющихся лабораторных методов ранней диагностики SIL шейки матки (цитологическое исследование (test – Papanicolaу) или жидкостная цитология, ВПЧ – тест) не обладают 100% чувствительностью и специфичностью. Это подчеркивает необходимость поиска новых специфических маркеров прогнозирующие риск развития и прогрессию SIL шейки матки.

В последние годы активно изучается роль различных малых некодирующих миクロРНК в развитии и прогрессии различных онкологических заболеваний, в том числе и при РШМ. Известно, что они участвуют в регуляции практически всех фундаментальных биологических процессов развития организма: делении клеток, апоптозе, дифференциации, клеточной пролиферации и инвазии,angiогенезе, формировании иммунного ответа. Изучение микроРНК может привести к прорыву в понимании механизма канцерогенеза, а также к созданию неинвазивных методик диагностики и прогноза SIL и рака шейки матки. Новым перспективным направлением ранней диагностики и прогнозирования цервикальных поражений является изучение эпигенетических нарушений различных генов, а именно их метилирование. По мнению ряда авторов, эпигенетические нарушения способствуют инактивации генов супрессоров опухолевого роста, играющих важную роль в канцерогенезе. Выявленные эпигенетические маркеры могут служить не только в качестве мишенией для таргетных противоопухолевых препаратов, но и использоваться как инструмент раннего доклинического обнаружения онкологического заболевания, прогноза и мониторинга лечения.

Таким образом, работа Черновой Виктории Федоровны, посвященная ранней диагностике ВПЧ-ассоциированных заболеваний шейки матки с использованием клинико-морфологических, иммуноцитохимических, молекулярно-генетических и эпигенетических маркеров, представляется актуальной и является перспективной.

Научная новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

В исследовании установлена высокая диагностическая информативность проведения ВПЧ - генотипирования с определением вирусной нагрузки женщинам с цитологическим результатом SIL вне зависимости от возраста. Определены наиболее часто встречающиеся генотипы ВПЧ при SIL различной степени тяжести - 16, 33, 31 и 18. Обоснована целесообразность использования комплекса методов (жидкостная цитология, ВПЧ – генотипирование методом ПЦР – РВ, ИЦХ с двойной окраской – p16ink4a/Ki67) для ранней диагностики поражений шейки матки ассоциированных с вирусом папилломы человека. Определены диагностические и прогностические маркеры SIL и рака шейки матки (miR-92a, miR-22, ген метилирования WIF1), которые могут быть рекомендованы в клинической практике в качестве новых неинвазивных маркеров ранней диагностики.

На основании полученных результатов усовершенствован алгоритм ранней диагностики плоскоклеточных интраэпителиальных поражений шейки матки, с использованием молекулярно-генетических и эпигенетических маркеров.

Научная новизна работы отражена в основных положениях диссертации.

Достоверность полученных результатов, выводов и практических рекомендаций

Работа выполнена на достаточном научно-методическом уровне и на большом клиническом материале (220 женщин) с использованием современных методов диагностики, адекватных поставленным задачам.

Результаты диссертационной работы документированы полноценным количеством рисунков и таблиц, что облегчает восприятие материала.

Выводы и практические рекомендации аргументированы, закономерно вытекают из представленного материала, отражают содержание диссертации и полностью соответствуют поставленным задачам.

Основные положения диссертации и результаты работы представлены и доложены на Всероссийских и международных конференциях и конгрессах.

По теме диссертации опубликовано 12 печатных работ, из них 7 статей в журналах из перечня ВАК, в которых достаточно полно отражено содержание диссертации.

Содержание автореферата и печатных работ соответствует материалам диссертации.

Значимость полученных результатов для науки и практики

Выполненная диссертационная работа Черновой Виктории Федоровны, кроме бесспорной теоретической важности, имеет также большое практическое значение. По результатам проведенных исследований сформулированы новые подходы к обследованию пациенток с ВПЧ - ассоциированными заболеваниями шейки матки с учетом комплекса молекулярно-генетических и эпигенетических маркеров. Для выбора тактики ведения пациенток с цитологическим результатом SIL шейки матки вне зависимости от возраста рекомендуется проводить ВПЧ - тест и определение вирусной нагрузки. С целью дифференциальной диагностики доброкачественных заболеваний и SIL шейки матки рекомендовано определение коэкспрессии p16ink4a/Ki67 иммуноцитохимическим методом.

Для улучшения ранней диагностики SIL шейки матки рекомендовано комплексное использование неинвазивных методов диагностики (жидкостная цитология, ВПЧ – генотипирование с определением вирусной нагрузки, определение экспрессии онкобелков p16ink4a и Ki67, расширенная кольпоскопия). При неясной картине цитологического исследования, для дифференциальной диагностики степени тяжести SIL и плоскоклеточного рака шейки матки (SCC) целесообразно определение уровня аномального метилирования гена WIF1. С целью выявления пациенток с HSIL и SCC, в качестве дополнительных диагностических маркеров рекомендуется определение уровня экспрессии miR-92a и miR-22.

Таким образом, оптимизирована ранняя диагностика ВПЧ – ассоциированной патологии шейки матки за счет внедрения новых неинвазивных молекулярно-генетических и эпигенетических маркеров в алгоритм обследования.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Результаты данного исследования легли в основу разработок практических рекомендаций. Полученные данные внедрены в клиническую практику научно-поликлинического отделения ФБГУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. Основные результаты исследования, проведенного Черновой В.Ф., очень важны для практического здравоохранения. Считаем целесообразным включить ВПЧ – генотипирование (21 тип) с определением вирусной нагрузки методом ПЦР в режиме реального времени и определение экспрессии онкобелков p16ink4a и Ki67, уровня экспрессии микроРНК (miR-92a и miR-22), гена метилирования WIF1 в алгоритм обследования женщин различного возраста для ранней диагностики патологии шейки матки ассоциированных с ВПЧ. Необходимо внедрять данные методы в специализированных медицинских учреждениях Российской Федерации.

Теоретические положения, сформулированные в диссертационном исследовании целесообразно использовать в учебном процессе клинических кафедр акушерства и гинекологии, а также кафедр фундаментальных наук.

Внедрение полученных практических рекомендаций в систему здравоохранения позволит повысить эффективность ранней диагностики патологии шейки матки и прогнозирование развития злокачественных процессов.

Заключение

Диссертационная работа Черновой Виктории Федоровны «Клинико-морфологические и молекулярные критерии ВПЧ - ассоциированных заболеваний шейки матки у женщин различного возраста», представленная на соискание учёной степени кандидата медицинских наук, является самостоятельным законченным научно-квалификационным исследованием по актуальной теме, результаты которой имеют существенное значение для акушерства и гинекологии.

Диссертационная работа содержит новое решение актуальной задачи в акушерстве и гинекологии относительно усовершенствования ранней диагностики пациенток с ВПЧ - ассоциированными заболеваниями шейки матки с учетом комплекса молекулярно-генетических и эпигенетических маркеров с целью своевременного выявления, прогнозирования риска неопластического процесса предраковых заболеваний шейки матки.

По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов и обоснованности выводов диссертационная работа Черновой Виктории Федоровны соответствует требованиям п.9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013г. (с изменениями в редакции постановлений Российской Федерации №335 от 21.04.2016г., №748 от 02.08.2016г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям. Автор диссертации заслуживает присуждения

учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01. – акушерство и гинекология.

Отзыв на диссертацию обсужден на заседании кафедры акушерства и гинекологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 5 от «27» XI 2018 г.).

Заведующий кафедрой акушерства
и гинекологии лечебного факультета
ФГБОУ ВО РНИМУ Н.И. Пирогова
Минздрава России,
доктор медицинских наук, профессор


Доброхотов

Подпись д.м.н., профессора Доброхотова

Ученый секретарь
ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Минздрава России,
доктор медицинских наук, доцент



Федеральное государственное бюджетное
высшее образование «Российский национальный
медицинский университет имени Н.И.
Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1
Тел.: (495) 434-14-22 e-mail: rsmu@rsmu.ru

учреждения
исследовательский
«Пирогова» Министерства